DOL - Dor On Line
ISSN: 2446-6670
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
Faculdade de Ceilândia - UnB
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP
Faculdade de Farmácia - UFBA

Edição de Setembro de 2020
Ano 21 - Número 242

Ficha Catalográfica

DOL - Revista Dor Online/Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia. – v. 6, n. 7 (Agosto/Setembro de 2020) -

Mensal
Publicação online: <http://www.dol.inf.br/Index.html>
ISSN 2446-6670

1. Ciências da Saúde; 2 - Dor.

DOL – Dor OnLine

EDIÇÃO 242

Chamada da Edição

Caros leitores do Boletim Dor On Line, nesta edição de setembro de 2020 trazemos um editorial tratando da dor em mulheres e seus desdobramentos clínicos e sociais. Na seção de Divulgação Científica temos alertas tratando da fibromialgia e dor menstrual, a ação da losartana na neuroinflamação do tratamento de câncer, a ocitocina e o diálogo positivo na analgesia do gênero feminino, a relação da imagem corporal e dor crônica e o efeito da massagem sacral na dor do parto. Na seção de Ciência e Tecnologia temos alertas tratando da ação de anestésicos gerais na dor crônica, a regulação epigenética de receptores CB1, o aprendizado em pacientes com dor crônica, a ação do propranolol na desordem temporomandibular e um novo método de crioanalgesia. Boa Leitura!!

Editorial do mês:

A maior sensibilidade da dor em mulheres

Giovanna França Alves, Raquel Pereira de Souza *

A dor, tal como descrita pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), é uma experiência física e emocional. Tal experiência sofre interferências de variáveis como o sexo. Estudos demonstram que as mulheres são mais susceptíveis à dor devido a sua variação hormonal, e que elas utilizam mais medicamentos analgésicos do que os homens. As diferenças de percepção da dor são observadas na resposta clínica dos pacientes e na dor experimental tanto em humanos quanto em modelos animais.

Este quadro nos leva a colocar este assunto em pauta, visto que os episódios dolorosos são por muitas vezes incapacitantes e impactam na vida e principalmente do psicológico no sexo feminino. O enfoque nesse assunto poderá ajudar na propagação do mesmo e no manejo da dor por parte dos profissionais de saúde, haja vista que a dor e atualmente reconhecida como quinto sinal vital.

Em termos epidemiológicos, é conhecido que as mulheres são mais susceptíveis a desenvolver distúrbios crônicos da dor e desordens relacionadas ao estresse, tais como fibromialgia. Estudos demonstraram que o sexo feminino possui uma maior sobrecarga emocional em quadros dolorosos, marcados por tristeza, choro e outras características, enquanto nos homens observam-se maiores sintomas físicos. Este quadro emocional leva a maior sensibilização da dor, o que pode ajudar a entender o centro da diferença da dor nos sexos, entretanto, tal disparidade pode ser fruto da hiperalgesia ou até mesmo a hipoatividade do controle endógeno da dor.

As variações naturais e cíclicas dos hormônios femininos explicam a maior intensidade e menor limiar da dor na percepção de mulheres. Os receptores de estrogênio são expressos em áreas envolvidas na transmissão nociceptiva no sistema nervoso periférico e no sistema nervoso central. Além disso, o papel funcional da testosterona na dor é considerado protetor e antinociceptivo.

Tem se estudado também a maneira como as células imunes afetam a sinalização da dor e como os hormônios gonodais (progesterona, estrogênio e testosterona) afetam o sistema imune. Mulheres têm maior resposta inflamatória a danos teciduais do que os homens, com o desenvolvimento de maior inflamação resultando em mais dor. Com relação à dor neuropática, a maior frequência no sexo feminino é

explicada por maior propensão a doenças autoimunes, trazendo a dor como um sintoma da patologia.

Para os profissionais da saúde é importante observar que essa diferença de percepção entre os sexos pode afetar a sua avaliação clínica, por exemplo, no uso de escalas que consideram a pior experiência de dor que se pode imaginar. Entender esses processos contribui para o desenvolvimento de técnicas analgésicas individualizadas, considerando os diversos fatores associados à percepção álgica. Com isso, pode auxiliar na escolha dos medicamentos, visando um uso mais racional, além de medidas não farmacológicas, tal como o ato de dar as mãos ao parceiro, visto que o toque age nos circuitos de estresse, emoção e atenção, proporcionando assim, uma menor percepção da dor.

Destaca-se a importância no manejo clínico e no desenvolvimento de pesquisas que associem a diferença de percepção da dor entre os sexos não somente a questões hormonais, mas também relacionadas a componentes comportamentais, psicológicos e socioculturais

Referência:

1. Aguda D, Género YRDE, Percepciones D, Hombres EN. Acute pain and gender relation: different perceptions in men and women. Rev Rene. 2013;14(1).
2. López-Solà M, Geuter S, Koban L, Coan JA, Wager TD. Brain mechanisms of social touch-induced analgesia in females. Pain. 2019;160(9):2072–85.
3. Maurer AJ, Lissounov A, Knezevic I, Candido KD, Knezevic NN. Pain and sex hormones: a review of current understanding. Pain Manag. 2016;6(3):285–96.

4. Palmeira CC de A, Ashmawi HA, Posso I de P. Sexo e Percepção da Dor e Analgesia. Rev Bras Anestesiol. 2011;61(6):814–28.
5. Rosen S, Ham B, Mogil JS. Sex differences in neuroimmunity and pain. J Neurosci Res. 2017;95(1–2):500–8.

---

* Editorial produzido no âmbito da disciplina "Seminários Avançados em Pesquisa em Ciências e Tecnologias em Saúde", do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Faculdade de Ceilândia, UnB

1. O impacto da dor menstrual na saúde da mulher

Mulheres que sofrem com dor menstrual e fibromialgia têm mais chances de desenvolver síndromes de sensibilização central

A dismenorreia é a principal causa de dor entre mulheres em idade reprodutiva. Ela pode ser definida como uma dor abdominal em cólicas que ocorre pouco antes ou durante a menstruação. Em alguns casos, esta dor pode ser intensa e limitante, comprometendo a qualidade de vida e bem-estar das mulheres. Estudos demonstram que a dismenorreia aumenta o risco de desenvolvimento de outras formas de dor, incluindo síndromes de sensibilização central (condições dolorosas que envolvem alterações no sistema nervoso central). Com o objetivo de investigar como a menstruação influencia na experiência feminina da dor, duas pesquisadoras canadenses desenvolveram um questionário online para avaliar a inter-relação entre dor menstrual, sintomas somáticos e síndromes de sensibilização central.

O estudo avaliou 248 mulheres cisgêneras de uma universidade canadense, incluindo funcionárias e

estudantes. A maioria era branca, solteira e sem filhos. Considerando que a dismenorreia é atenuada com a idade, apenas foram incluídas mulheres de 17 a 30 anos (média de 21 anos). Dentre as participantes, 167 mulheres (67%) apresentavam dismenorreia e 16 mulheres (6%) possuíam diagnóstico de endometriose como causa da dor menstrual. Como esperado, as mulheres com dismenorreia reportaram dor durante o ciclo menstrual, com maior intensidade e duração nas mulheres com endometriose. Níveis mais elevados de dor foram associados a sintomas somáticos mais frequentes e severos, como dores no corpo, tontura, cansaço e dificuldade para dormir. Além disso, foi observado que as mulheres com dismenorreia e endometriose possuíam três vezes mais chances de desenvolver síndromes de sensibilização central, como enxaqueca e síndrome do intestino irritável.

Foi demonstrado, portanto, que as mulheres com dismenorreia e endometriose são as que sentem mais dor durante a menstruação e têm maiores probabilidades de desenvolver sintomas somáticos e síndromes de sensibilização central. A dor menstrual ainda é um problema de saúde negligenciado e que afeta grande parte das mulheres. O diagnóstico da dismenorreia e o seu tratamento eficaz devem ser prioritários, pois o controle adequado da dor tem impactos positivos na qualidade de vida e na saúde da mulher.

Pedro Santana Sales Lauria

Referência: Gagnon MM, Elgendy R. Comorbid pain experiences in young women with dysmenorrhea. Women Health. 2020;60(8):946-957. doi:10.1080/03630242.2020.1781741

Alerta submetido em 10/08/2020 e aceito em 10/08/2020

2. Losartana reduz a neuroinflamação induzida pelo paclitaxel

Possível estratégia para tratar a dor neuropática da quimioterapia

O câncer é uma doença altamente debilitante cujo número de casos novos cresce a cada ano, segundo o Instituto Nacional de Câncer. Algumas das estratégias mais utilizadas é a quimioterapia, que embora eficiente, pode trazer vários efeitos adversos.

O paclitaxel é um desses medicamentos, muito utilizado no tratamento do câncer de ovário e de mama. Ele pode trazer vários efeitos adversos, como os distúrbios cardiovasculares, gastrintestinais, a toxicidade sobre a medula óssea e a neurotoxicidade, que pode levar a quadros de neuropatia e dor neuropática, o principal limitador de sua dose.

A dor neuropática induzida pelo paclitaxel afeta de 44 a 98% dos pacientes, e diminui significativamente a qualidade de vida, durando desde semanas a anos. O processo patológico envolvido ainda não é totalmente esclarecido, já que ele pode acontecer por caminhos diferentes. Ainda assim, um dos mecanismos possíveis é o de que o fármaco se liga a receptores TLR4, expressos em células do sistema imune inato, e leva a resposta pró-

nociceptiva direta no gânglio da raiz dorsal do nervo espinhal, além de promover efeito pró-inflamatório sobre macrófagos.

Várias pesquisas buscam alternativas terapêuticas que resolvam a neuropatia induzida pelo paclitaxel. Recentemente, um estudo encontrou resultados promissores em animais tratados com a losartana, medicamento anti-hipertensivo. Entre eles, a diminuição de marcadores inflamatórios nos principais tecidos envolvidos na resposta pró-nociceptiva, e também, redução da hipersensibilidade mecânica, através de testes sensoriais.

A principal explicação para o efeito está em um dos metabolitos da losartana, que é agonista parcial dos receptores PPARγ. Eles promovem a expressão do fenótipo M2 para macrófagos, que está envolvido em efeitos anti-inflamatórios e de regulação imune. Assim, a losartana mostra-se como alternativa para melhorar os efeitos da dor neuropática induzida pelo paclitaxel.

Mateus Souza Neiva

Referência: Kalynovska N, Diallo M, Sotakova-Kasparova D, Palecek J. Losartan attenuates neuroinflammation and neuropathic pain in paclitaxel-induced peripheral neuropathy [published online ahead of print, 2020 Jun 2]. J Cell Mol Med. 2020;10.1111/jcmm.15427. doi:10.1111/jcmm.15427.

Alerta submetido em 14/08/2020 e aceito em 14/08/2020.

3. O papel da ocitocina e do diálogo positivo entre casais na percepção da dor

“Discutir a relação” como uma proposta para a redução da dor em mulheres

As interações sociais apresentam impacto relevante em aspectos emocionais, como o suporte em situações de angústia. Além disso, interações afetivas com o parceiro, por exemplo, podem reduzir respostas à dor aguda. Um mecanismo relacionado à redução de estresse e melhora na resposta ao estímulo doloroso é descrito pelo papel da ocitocina, um neuropeptídeo envolvido no processamento

do medo, comportamento de apego e resposta à dor, atuando em regiões cerebrais chamadas Amígdala e Ínsula.

Para compreender a relação entre a ocitocina e o diálogo positivo entre casais na percepção da dor, um estudo foi realizado pela Universidade de Zurich, na Suíça. Participaram do estudo 80 casais heterossexuais, entre 21 e 45 anos, que moravam juntos há, pelo menos, 12 meses no momento do estudo. No grupo experimental, foi realizada indução de quatro bolhas por meio de calor e sucção na face interna do braço e foram orientados para administração de ocitocina intranasal por cinco dias, além de uma instrução para um diálogo que deveria contemplar 23 tópicos relacionados ao casal (confiança, planos, suporte emocional, entre outros). Os participantes deveriam, nos cinco dias seguintes, relatar sua dor e outros aspectos pessoais como humor, estresse e variáveis de controle, num dispositivo fornecido pelos pesquisadores.

A partir de modelos de análise multinível, os resultados revelaram que quanto maior a dor vivenciada por um parceiro, maior a dor sentida pelo outro. Além disso, a interação positiva entre casais reduziu a dor de forma significativa em mulheres. No entanto, esse efeito não foi visto nos homens. Em relação ao efeito da ocitocina intranasal, homens apresentaram menores níveis de dor, ao contrário das mulheres, as quais relataram maiores níveis. É importante constatar que apenas 86 dos 160 participantes relataram dor maior que 0 no primeiro momento de medida, logo após a aplicação das bolhas.

Os resultados vão de acordo com estudos prévios que sugerem que casais tendem a apresentar uma similaridade na dor percebida, evidenciando uma tendência ao equilíbrio psicobiológico e um comportamento empático entre os parceiros. Uma alternativa para explicar o aumento nos

níveis de dor em mulheres que utilizaram a ocitocina se dá pela possível influência do ciclo menstrual, alterando as concentrações endógenas do hormônio. Contudo, as mulheres foram beneficiadas pelo diálogo positivo, mostrando que são capazes de responder de forma mais sensível aos moduladores sociais de estresse e dor comparado aos homens.

O estudo abordou a significativa influência do relacionamento amoroso entre parceiros na percepção dolorosa, com caráter positivo para as mulheres, diferente do papel da ocitocina, que apresentou benefícios apenas para os homens. Contudo, os autores relatam que os resultados não podem ser estendidos para casais com dores severas ou crônicas e novos estudos precisam ser conduzidos.

Laura Borges Lopes Garcia Leal

Referência: Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Idiopática Juvenil (AIJ). Nº. 513. Brasília, DF: Ministério da Saúde; Fevereiro/2020.

Alerta submetido em 12/06/2020 e aceito em 28/07/2020.

4. Meu corpo não está funcionando bem

A relação entre imagem corporal e dor crônica

Atualmente já se sabe que a dor afeta várias dimensões da vida de uma pessoa. Estudos já demonstram a relação entre o aparecimento da dor e a alteração da percepção do próprio corpo, entretanto o contrário, ou seja, o modo como a percepção de si é capaz de influenciar a dor não é um campo de amplo estudo.

Pode-se definir imagem corporal como o conjunto de informações sensitivas, táteis e perceptivas do próprio corpo modulada pelas crenças pessoais, memória e outras experiências. Este estudo da própria imagem é comumente utilizado na psicologia, mas pouco considerado na pesquisa em dor.

Pessoas que sofrem com a dor crônica podem desenvolver, por exemplo, uma vigilância da área afetada e consequentemente passam a enxergar esta mesma área de forma distorcida ou inchada. Da mesma forma, pacientes com dor do membro fantasma relatam experiências perceptivas do membro afetado como aumentado ou preso em uma determinada posição. Além disso, a alodinia (dor provocada por um estímulo até então não doloroso) e a hiperalgesia (maior sensibilidade à dor) também auxilia nessa distorção da imagem corporal.

Desta forma, o presente estudo teve por finalidade desenvolver um modelo cognitivo-comportamental que auxilie na compreensão da imagem corporal e dor crônica para pesquisa em dor. Tal modelo defende que a percepção do estímulo doloroso gera imagens negativas de si mesmo (como por exemplo, “meu corpo não é mais atraente”) que desencadeiam sentimentos como raiva e angústia. Este quadro leva a estratégias falhas de enfrentamento ao problema como evitar os movimentos e a catastrofização (má adaptação psicológica à dor), contribuindo para a construção de uma imagem própria negativa (como por exemplo, “meu corpo está destruído”). Isso tudo leva a novos sentimentos repulsivos (como vergonha e tristeza) e comportamentos negativos (como evitar espelhos, contato visual e social), gerando um ciclo vicioso.

Esse modelo mostra-se inovador ao levar em consideração não apenas aspectos da aparência como peso e forma, mas também a mobilidade, haja vista que pessoas com dor tendem a resguardar os membros afetados evitando movê-los; porém este comportamento pode levar a perda de peso e massa muscular, contribuindo para o agravamento do problema. O contrário também é verdadeiro, pois há pessoas que resistem a sua nova condição e desenvolvem uma

hiperatividade para sentir-se jovem, que leva ao agravo da enfermidade.

Assim, conclui-se que este modelo bilateral, ou seja, como o enfrentamento inadequado da dor afeta a imagem corporal e esta por sua vez molda a experiência com o próprio estímulo doloroso, auxilie na elucidação dessa complexa experiência, melhorando o atendimento a pacientes com dor crônica e ajudando também a despertar o interesse nesse campo de estudo subdesenvolvido.

Giovanna França Alves

Referência:Sündermann O, Flink I , James Linton S. My Body Is Not Working Right: A Cognitive Behavioral Model of Body Image and Chronic Pain. J Pain .2020 Jun; 161(6):1136-1139.

Alerta submetido em 12/06/2020 e aceito em 28/07/2020.

5. O efeito da massagem sacral na dor do parto e na ansiedade

Será que é possível atenuar a dor e a ansiedade no parto com uma massagem?

Talvez um dos primeiros pensamentos que vêm à cabeça de uma gestante sobre o parto é a dor. O parto é um processo fisiológico, que apesar de ser um momento de felicidade e empoderamento, também é acompanhado de muita dor, agonia, desconforto, podendo ter resultados negativos e trágicos, deixando a mulher com medo e ansiedade nas gestações futuras. Contrações uterinas dolorosas podem ser tratadas com a aplicação de pressão com as mãos nas costas, quadris, coxas e região sacral da gestante. Através da massagem, a terapia farmacológica pode ser reduzida no primeiro estágio do trabalho de parto, resultando em menos efeitos negativos para a mãe e o bebê.

O objetivo do estudo foi determinar o efeito da massagem sacral na dor do parto e na ansiedade de gestantes. Para isso, um estudo randomizado e com controle foi realizado utilizando dois grupos com 30 gestantes cada: grupo controle (que não recebeu a massagem) e grupo experimental (que recebeu a massagem). A massagem foi aplicada durante 30 minutos em cada fase do parto. Para

avaliar a ansiedade nas fases do parto latente (3-4 cm), ativo (5-7 cm) e de transição (8-10 cm de dilatação), foi aplicado o questionário VAS (escala visual analógica). Também foi aplicado o STAI FORM TX-I, que é usado para determinar o estado e traços de ansiedade após uma situação específica (no caso, o parto). Após o parto, foi aplicado um questionário com perguntas sobre os pensamentos e o estado de satisfação geral a respeito do parto.

Nas três fases do parto, segundo as pontuações na VAS, as gestantes do grupo experimental estavam menos ansiosas do que as do grupo controle. A ansiedade das gestantes do grupo experimental também foi menor após o parto considerando o STAI. Quanto à percepção a respeito do parto, 100% das mulheres do grupo controle e 93,3% das mulheres do grupo experimental definiram a dor do parto como “uma dor insuportável”, não havendo diferença estatística. No entanto, as mulheres do grupo experimental definiram menos o parto como “um parto difícil” (26,7%) quando comparado com as mulheres do grupo controle (80%). Na questão “como você está se sentindo agora”, a resposta “estou bem” foi estatisticamente maior no grupo experimental do que no controle. Na questão “Você está se sentindo satisfeita com o processo do parto?” a resposta “Sim” foi estatisticamente maior no grupo experimental do que no grupo controle. Não houve redução na duração do parto.

O estudo concluiu que a massagem sacral aplicada durante o trabalho de parto reduz os níveis de ansiedade e afetou positivamente a percepção do parto, resultando em uma maior satisfação com o processo, além de não ter efeitos colaterais para o bebê.

Larissa Fernanda Matias Werworn

Referências:

1. Akköz Çevik S, Karaduman S. The effect of sacral massage on labor pain and anxiety: A randomized controlled trial. Jpn J Nurs Sci. 2020;17(1):e12272. doi:10.1111/jjns.

Alerta submetido em 17/08/2020 e aceito em 17/08/2020.

6. Identificado o papel dos anestésicos gerais na supressão da dor

Os anestésicos isoflurano e cetamina ativam os neurônios GABAérgicos na amígdala central e atuam no controle da dor crônica

Os anestésicos gerais utilizados durante os procedimentos cirúrgicos são bem conhecidos por causarem perda de consciência e memória. Geralmente esses sintomas estão relacionados, com a capacidade dessas drogas produzirem analgesia. Pesquisadores de Durham, EUA, liderados por Fan Wang investigaram a relação dos anestésicos gerais e a indução de analgesia. Os resultados desse estudo demonstraram que a analgesia causada pelos agentes anestésicos gerais isoflurano e cetamina é independente dos efeitos sedativos dessas drogas. Esses fármacos demonstraram capacidade na supressão da dor por induzir o "desligamento da dor". Esse efeito demonstrou ser potente e recruta uma população distinta de neurônios GABAérgicos na amígdala central (CeA). O resultado dos experimentos de optogenética demonstrou que os neurônios ativados produzem um efeito antinociceptivo e autorregulante. Por outro lado, a inibição da atividade dos neurônios GABAérgicos localizados na amídala central exacerbou a dor, produziu forte aversão e bloqueou o efeito analgésico

da cetamina em baixas doses. A analgesia não é propriedade principal dos anestésicos, entretanto os mecanismos moleculares interagem e compartilham dos circuitos neurais envolvidos no controle endógeno da nocicepção. Os resultados desse estudo contribuem para o entendimento da ação dos anestésicos gerais em produzirem efeito analgésico durante o controle da dor crônica.

Alexandre Hashimoto Pereira Lopes

Referência: Hua T, Chen B, Lu D, et al. General anesthetics activate a potent central pain-suppression circuit in the amygdala. Nat Neurosci. 2020;23(7):854-868. doi:10.1038/s41593-020-0632-8

Alerta submetido em 29/07/2020 e aceito em 19/08/2020.

7. Mecanismo epigenético regula expressão de receptores CB1 na dor neuropática

A inibição de um mecanismo atenua consequências da lesão no nervo

A dor neuropática crônica, causada por danos ao sistema nervoso, continua sendo um grande desafio terapêutico. Substâncias canabinoides produzem efeitos analgésicos principalmente pela ativação dos receptores canabinoides tipo 1 e tipo 2 (CB1Rs e CB2Rs), ambos acoplados à proteína G. Os níveis de mRNA e de proteína dos CB1Rs nos tecidos neurais são regulados dinamicamente durante o desenvolvimento e podem ser alterados em condições patológicas. Embora o nível de expressão de CB1R no gânglio da raiz dorsal (DRG) tenha um grande impacto no efeito analgésico dos canabinoides, é incerto como a lesão nervosa altera o nível de expressão de CB1Rs.

A lesão do nervo periférico altera os níveis de expressão de milhares de genes, incluindo muitos receptores acoplados à proteína G. Essa expressão gênica é controlada por fatores de transcrição e mecanismos epigenéticos, como modificações de proteínas histonas, entre elas, metilação. Mecanismos epigenéticos são aqueles que alteram a expressão gênica sem alterar a sequência de bases no DNA.

A lesão nervosa parece ter um papel fundamental nas modificações das histonas, resultando em expressão gênica anormal no DRG, o que pode contribuir para transição da dor aguda para crônica. A di-metilação do resíduo de lisina 9 na histona 3 (H3K9me2) é uma alteração epigenética geralmente associada ao silenciamento de genes, e é promovida pela enzima histona metiltransferase G9a (codificada pelo gene Ehmt2). A G9a está presente no núcleo dos neurônios no DRG, e a lesão traumática do nervo aumenta sua expressão e atividade, podendo contribuir para supressão da expressão de importantes genes.

O estudo em questão teve o objetivo de determinar o nível de expressão de CB1Rs no DRG após indução de dor neuropática por lesão de nervo em roedores, e o papel da G9a nesta alteração. A lesão nervosa causou redução duradoura do RNAm do CB1R no DRG e diminuiu o efeito analgésico do agonista deste receptor em ratos. A lesão também aumentou os níveis de H3K9me2 no local de início da transcrição e próximo à região promotora do gene do CB1Rs, indicando que a redução deste receptor associada à lesão pode ser mediada por G9a. Para verificar se a G9a do DRG é crucial para os efeitos observados, mostraram que a inibição farmacológica intratecal de G9a em ratos restaurou os níveis de CB1R no DRG após a lesão, além de induzir efeito antinociceptivo. Ainda, a ablação genética de Ehmt2 apenas em neurônios sensoriais primários do DRG de camundongos (Ehmt2-cKO), além de prevenir o efeito da lesão nervosa nos níveis de CB1R, potencializou o efeito antinociceptivo do agonista CB1R, ACEA.

Como os CB1R se localizam no terminal pré-sináptico e podem regular a transmissão da informação nociceptiva para a medula espinal através da modulação da liberação de glutamato, usaram o animal Ehmt2-cKO para investigar a participação da G9a no efeito do ACEA na transmissão por

glutamato. O ACEA foi capaz de reduzir a liberação de glutamato induzida pela lesão do nervo apenas nos animais Ehmt2-cKO, sugerindo a participação de G9a na redução de CB1R nestes neurônios após lesão nervosa.

Este estudo demonstra o importante papel da regulação epigenética por G9a na expressão de CB1R em neurônios sensoriais primários na dor neuropática. O entendimento destes mecanismos pode trazer novas perspectivas para o tratamento desta condição.

Larissa Menegassi

Referência: Luo Y, Zhang J, Chen L, et al. Histone methyltransferase G9a diminishes expression of cannabinoid CB1 receptors in primary sensory neurons in neuropathic pain. J Biol Chem. 2020;295(11):3553-3562. doi:10.1074/jbc.RA119.011053

Alerta submetido em 17/08/2020 e aceito em 17/08/2020.

8. A dor neuropática e as alterações das vias do glutamato no hipocampo

Por que pessoas que sofrem de dor crônica têm mais dificuldade em aprender?

A dor é uma experiência multidimensional que envolve aspectos sensoriais, afetivos e cognitivos. Inúmeras pesquisas têm demonstrado que a dor crônica causa efeitos deletérios no organismo, incluindo a redução geral da cognição. Este fenômeno está associado a alterações estruturais e funcionais em diversas áreas do encéfalo, destacando-se o hipocampo, região importante para o processamento da aprendizagem e memória. Lesões de nervos periféricos levam a modificações em vias de neurotransmissores, tais como o glutamato, um

neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central que está diretamente relacionado com a função cognitiva e a memória.

Cientistas chineses investigaram o padrão de mudanças na transmissão sináptica glutamatérgica no hipocampo de ratos em um modelo de dor neuropática crônica, combinando técnicas como a ressonância magnética nuclear de prótons, eletrofisiologia por patch-clamp, além de abordagens moleculares e comportamentais. O trabalho demonstrou um comprometimento na capacidade dos ratos com neuropatia dolorosa em reconhecerem novos objetos, e esse déficit funcional aconteceu em paralelo à redução do número de sinapses glutamatérgicas na região do hipocampo, da expressão de marcadores de sinapses excitatórias (vGluT1 e PSD95) e de receptores glutamatérgicos (NR1 e NR2B).

Os pesquisadores propuseram que esses efeitos foram decorrentes de uma regulação negativa da D-serina, um importante co-ativador de receptores ionotrópicos de glutamato do tipo NMDA. Essa hipótese foi corroborada pelo fato da administração de D-serina exógena ter promovido aumento no número de sinapses glutamatérgicas e da cognição dos ratos com neuropatia. Contudo, o tratamento com D-serina não reduziu os sinais comportamentais de dor neuropática. Desse modo, embora o estudo tenha demonstrado o importante papel da D-serina nas vias glutamatérgicas e na função cognitiva, ela não parece influenciar a fisiopatologia da dor crônica. Novas investigações ainda são necessárias para determinar se a D-serina pode ser considerada uma nova estratégia para o tratamento do déficit cognitivo em pacientes com dor crônica.

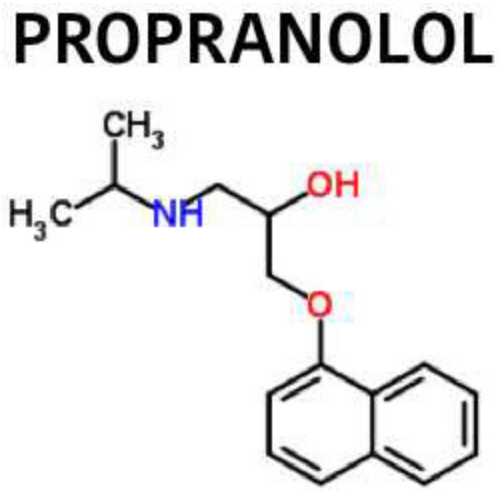
Diego Francisco de Agnelo

Referência: Xiong B, Zhang W, Zhang L, et al. Hippocampal glutamatergic synapses impairment mediated novel-object recognition dysfunction in rats with neuropathic pain. Pain. 2020;161(8):1824-1836. doi:10.1097/j.pain.0000000000001878

Alerta submetido em 10/09/2020 e aceito em 10/09/2020.

9. Propranolol reduz a dor facial associada a desordem temporomandibular

Propranolol: um anti-hipertensivo com efeito analgésico?



Desordem temporomandibular (DTM) é um termo amplo que engloba dor e disfunção da musculatura mastigatória e das articulações temporomandibulares. Essa desordem está associada à incapacidade e sofrimento, comprometendo a qualidade de vida dos indivíduos afetados. Embora sintomas como dor de cabeça e dor nas costas também sejam relatados nessa desordem, a dor facial é o sintoma mais comum, e que geralmente leva os pacientes a procurarem tratamento. Dentre os tratamentos disponíveis para a dor

associada à DTM, estão os anti-inflamatórios não esteroidais e opioides, além dos antidepressivos e anticonvulsivantes. No entanto, as evidências que comprovam a efetividade desses fármacos ainda são escassas.

O propranolol é um fármaco anti-hipertensivo, da classe dos betabloqueadores, amplamente utilizado no Brasil e no mundo desde a década de 1960. Alguns achados sugerem que o propranolol, além da clássica ação anti-hipertensiva, pode reduzir a dor por diminuição da inflamação nas articulações. Um estudo clínico recentemente publicado, envolvendo três centros de pesquisa nos Estados Unidos, avaliou a segurança e a eficácia do propranolol na redução da dor facial de pacientes com DTM. Nesse estudo, um total de 200 pacientes com DTM entre 18 e 65 anos foram divididos em dois grupos: os tratados com propranolol e os tratados com placebo durante dez semanas. Utilizando medidas de intensidade e duração da dor, o estudo demonstrou que os indivíduos que receberam propranolol apresentaram reduções ≥30% e ≥50% da dor facial após nove semanas de tratamento, embora a média do índice de dor facial não tenha sido diferente em comparação com o grupo placebo. Embora o propranolol não tenha induzido um efeito analgésico de magnitude superior ao placebo, a proporção de pacientes que apresentou analgesia foi maior no grupo tratado com propranolol. Além disso, o propranolol promoveu uma redução nos níveis de ansiedade, o que pode ter relação com os conhecidos efeitos desse fármaco de bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos. Os efeitos adversos da terapia também foram analisados pelo estudo, e o propranolol se mostrou seguro e bem tolerado.

Esses resultados, associados a boa tolerabilidade e segurança do propranolol, indicam que esse fármaco tem potencial para o controle da dor associada à DTM,

entretanto, novos estudos de eficácia são ainda necessários para confirmar essa hipótese.

Jamile de Souza Moraes, Cristiane Flora Villarreal

Referência: Tchivileva IE, Hadgraft H, Lim PF, et al. Efficacy and safety of propranolol for treatment of temporomandibular disorder pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Pain. 2020;161(8):1755-1767.

Alerta submetido em 10/09/2020 e aceito em 10/09/2020.

10. Um novo método de crioanalgesia mais seletiva como uma abordagem de analgesia preemptiva

Dando um gelo na dor

A crioanalgesia é uma técnica que utiliza o frio para inibir a função de um nervo periférico, bloquear a condução do estímulo doloroso e assim aliviar a dor. Temperaturas de -60 °C ou mais baixas levam à degeneração valeriana, ou seja, à degeneração de axônios e suas bainhas de mielina, o que interrompe a condução da dor. Esta técnica é útil para o bloqueio nervoso na dor crônica refratária e para a analgesia preemptiva, que visa minimizar a sensibilização nervosa periférica durante procedimentos cirúrgicos. Entretanto a temperatura extrema pode ser danosa para tecidos circundantes, tornando este tratamento não seletivo, limitando o uso clínico desta técnica.

Um estudo publicado recentemente na revista Anesthesiology descreveu um novo método de crioanalgesia mais seletivo, que apresentou resultados promissores em modelos experimentais. Utilizando uma mistura estéril de salina e glicerol os pesquisadores produziram uma suspensão a -5°C contendo partículas de gelo. Esta

suspensão foi injetada ao redor do nervo isquiático de ratos, e foram avaliados parâmetros de função motora, limiar nociceptivo e morfologia dos tecidos. As injeções não causaram danos ao tecido muscular circundante ou à pele, agindo seletivamente na bainha de mielina do nervo, o que levou à diminuição da densidade axonal. Este efeito foi mantido por até quatro semanas após a injeção, quando ocorreu a remielinização e reorganização da bainha, com recuperação total do nervo na 16ª semana. O tratamento reduziu a sensibilidade ao estímulo mecânico, mas não ao estímulo térmico, de modo prolongado. Em adição, o tratamento provocou um déficit motor reversível e de menor duração quando comparado as técnicas convencionais de crioanalgesia. As análises de microscopia indicaram que o tratamento não afetou fibras amielínicas, o que demonstra sua seletividade para as estruturas mielínicas altamente lipídicas.

Em comparação com técnicas atualmente disponíveis de crioanalgesia, este novo método traz como principal vantagem a maior seletividade, o que diminui os danos dos tecidos adjacentes e a duração do déficit motor. Desta forma, esta nova técnica de crioanalgesia tem o potencial de oferecer uma alternativa não farmacológica e duradoura de analgesia preemptiva para a redução da dor pós-operatória.

Luiza Carolina França Opretzka

Referência: Garibyan L, Moradi Tuchayi S, Wang Y, et al. Neural Selective Cryoneurolysis with Ice Slurry Injection in a

Rat Model. Anesthesiology. 2020;133(1):185-194. doi:10.1097/ALN.0000000000003124

Alerta submetido em 10/09/202 e aceito em 10/09/2020.

O Projeto DOL

Conheça a equipe que compõe o Projeto DOL

O projeto DOL – Dor On Line tem a finalidade de divulgar informações sobre o tema DOR, de maneira a incentivar o interesse e facilitar o entendimento de notícias e artigos mais atuais sobre o assunto. Em sua nova fase visa como público-alvo três segmentos: 1) estudantes e pesquisadores; 2) clínicos e especialistas e 3) público em geral, procurando utilizar uma linguagem acessível aos diferentes tipos de leitores.

O conteúdo do Portal DOL é preparado pelos membros da Equipe DOL, composta principalmente por pesquisadores e estudantes da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo interessados em DOR, e é atualizado mensalmente. O projeto é veiculado de duas maneiras:

- Boletim mensal (nosso alerta), enviado gratuitamente por e-mail para interessados e membros de Sociedades Científicas e afins;

- Portal DOL, website no qual o visitante encontra integralmente todos os tópicos discutidos no mês ou em edições anteriores. Além disso, o leitor pode visitar as diversas seções, onde encontrará artigos e informações direcionadas tanto ao público leigo quanto especializado, links para Sociedades Científicas e afins, informações sobre Congressos e reuniões sobre dor, ou, ainda, participar do nosso fórum, dando opiniões ou participando das discussões levantadas pelo público, ou, ainda, questionando nossas posições científicas comentadas em nossos Editoriais ou alertas.

Expediente

Editor-chefe *(in memorian)*

- **Sérgio Henrique Ferreira**

- Falecido em 2016 e formado em medicina, foi docente do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP e idealizador deste Projeto DOL

Colaborador Sênior

- **Wiliam Alves do Prado**

- Médico, Professor Titular aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor

- E-mail: wadprado@fmrp.usp.br

Editor Sênior

- **Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento**

- Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB

- Principal área de interesse: métodos espectroscópicos, química-quântica, desenvolvimento racional de fármacos, dor

- E-mail: pbarboni@usp.br

Editores de Conteúdo

- **Cristiane Flora Villarreal**

- Professora Associada de Farmacologia da Faculdade de Farmácia - Universidade Federal da Bahia

- Principal área de interesse: dor e analgesia, terapia celular

- E-mail: cfv@ufba.br

- **Ieda Regina dos Santos**

- Bióloga do Departamento de Farmacologia e Membro da Comissão de Ética no Uso de Animais da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: irschivo@hotmail.com

- **Mani Indiana Funez**

- Professora Associada na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília

- Principal área de interesse: dor e analgesia

- E-mail: mani@unb.br

- **Sabrina Francesca de Souza Lisboa**

- Biomédica, mestre e doutora em farmacologia

- Principal área de interesse: neuroimunologia e psicofarmacologia

- E-mail: sabrina.lisboa@gmail.com

Desenvolvimento e Programação (Web Designer)

- **José Waldik Ramon**

- Cientista da Computação, Mestre Lato Sensu em Sistemas de Informação, Técnico para Assuntos Financeiros do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: programação, desenvolvimento de softwares e análise de sistemas

- E-mail: waldik@fmrp.usp.br

Conselho Editorial

- **Alexandre Gomes de Macedo Maganin**

- Biólogo

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: alexandremaganin@hotmail.com

- **Alexandre Hashimoto Pereira Lopes**

- Odontólogo e Doutor em Farmacologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP

- Principal área de interesse: estudo molecular da dor e da inflamação

- E-mail: alexlopes@usp.br

- Equipe de extensão da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília (FCE – UnB)
- Amanda Paula Mendonça da Costa
- Anne Caroline Nunes Carmo
- Aryanne Faustino Albernaz
- Daniel Souza Lemos
- Giovanna França Alves
- Giulia Moreira Dias
- Ivanete de Freitas Lisboa
- Júlia Eduarda Batista de Almeida
- Kamila Gonçalves Tortorelli
- Ketley Paiva Cabral
- Laura Borges Lopes Garcia Leal
- Luíza Beatriz Carvalho Cunha
- Maria Cecília Euclides de Oliveira
- Mariana Lôbo Moreira
- Mateus Souza Neiva
- Paula Muniz Machado
- Rafael do Couto Campos de Jesus

- Equipe da Universidade Federal da Bahia
- Alyne Almeida de Lima
- Daniela Caputo Dorta
- Diego Francisco de Agnelo Silva
- Eduardo Lima Wândega
- Gessica Sabrina Assis
- Giulia Magno Rocha Oliveira
- Jamile de Souza Moraes
- Letícia Santos Almeida
- Luíza França Opretzka
- Pedro Santana Lauria
- Renan Fernandes do Espírito Santo

- Equipe do Departamento de Ciências Biomoleculares, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP
- Arthur Alves Coelho
- Bruna Felippe Ferreira
- Camilla Rizzo Nappi
- Larissa Fernanda Matias Werworn

- Larissa Menegassi
- Laura Colete Cunha
- Yurie Sato

- Erika Ivanna Araya Pallarés

- Farmacêutica, especialista em farmácia clínica, mestranda em farmacologia (UFPR)

- Principal área de interesse: farmacologia da dor

- E-mail: erikaiaraya@gmail.com

- Miriam das Dores Mendes Fonseca

- Farmacêutica Generalista, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor neuropática

- E-mail: miriamfarmacia@yahoo.com.br

Observações

As informações contidas neste website e em nosso boletim mensal não substituem o aconselhamento médico. Sempre procure seu médico antes de iniciar qualquer tratamento ou quando tiver qualquer dúvida acerca de uma condição clínica. Nenhuma das informações disponibilizadas por este

serviço tem a finalidade da realização de diagnósticos ou orientação de tratamentos.